

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-220120
 (43)Date of publication of application : 27.09.1991

(51)Int.Cl. A61K 9/70
 C08L 33/08

(21)Application number : 02-237382
 (22)Date of filing : 06.09.1990

(71)Applicant : NITTO DENKO CORP
 (72)Inventor : AKEMI HITOSHI
 KINOSHITA TAKASHI
 OTSUKA SABURO
 HOSAKA YOSHIFUMI
 NAKANO YOSHIHISA

(30)Priority

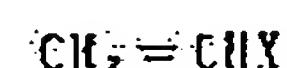
Priority number : 40134463 Priority date : 28.12.1989 Priority country : JP

(54) ACRYLIC GEL MATERIAL AND ACRYLIC GEL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an acrylic gel material having excellent balance of skin adhesiveness and skin irritation by forming a crosslinked gel layer containing an acrylic ester-based polymer and a little more amount of a liquid component having compatibility with the polymer than a common percutaneous preparation on one side of substrate.

CONSTITUTION: A crosslinked gel layer containing an acrylic ester-based polymer, preferably a copolymer of a (meth) acrylic ester containing $\geq 4C$ alkyl group and a monomer shown by formula I and/or formula II (R is H or methyl; X is group containing at least one N or N and O) and a liquid component (e.g. glycols, fats and oils and organic solvent) having compatibility with the polymer in a weight ratio of the polymer to the liquid component of (1.0:0.25)–(1.0:2.0), especially (1.0:0.6)–(1.0:1.8) is formed at least one side of a substrate. 1–40wt.%, preferably 3–30wt.% drug is added to the gel layer to give an acrylic gel preparation for continuously administrating the drug through the skin to organisms.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A)

平3-220120

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 9/70
C 08 L 33/08

識別記号

320
L J F

庁内整理番号

7038-4C
8016-4J

⑭ 公開 平成3年(1991)9月27日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全9頁)

⑮ 発明の名称 アクリル系ゲル材およびアクリル系ゲル製剤

⑯ 特 願 平2-237382

⑰ 出 願 平2(1990)9月6日

優先権主張

⑮ 平1(1989)12月28日 ⑯ 日本(JP) ⑰ 特願 平1-344639

⑮ 発明者	明 見 仁	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑮ 発明者	木 之 下 隆 士	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑮ 発明者	大 塚 三 郎	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑮ 発明者	保 坂 美 文	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑮ 発明者	仲 野 善 久	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑯ 出願人	日東電工株式会社	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑰ 代理人	弁理士 高 島 一	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内

明細書

1. 発明の名称

アクリル系ゲル材およびアクリル系ゲル製剤

2. 特許請求の範囲

(1) アクリル酸エステル系ポリマーおよび該ポリマーと相溶する液体成分とを含む架橋ゲル層が支持体の少なくとも片面に形成されてなるアクリル系ゲル材。

(2) アクリル酸エステル系ポリマーと液体成分との含有重量比が、1.0:0.25~1.0:2.0である請求項(1)記載のアクリル系ゲル材。

(3) 架橋がチタンまたはアルミニウムからなる金属アルコラートおよび金属キレート、ならびに三官能イソシアネートから選ばれた一種の架橋剤によってなされている請求項(1)記載のアクリル系ゲル材。

(4) 請求項(1)~(3)の何れかに記載のアクリル系ゲル材中に、薬物が含有されてなるアクリル系ゲル製剤。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は皮膚面に貼付して皮膚面の保護などに用いるアクリル系ゲル材、および皮膚を通して薬物を生体内へ連続的に投与するためのアクリル系ゲル製剤に関する。

<従来の技術>

近年、薬物を皮膚面を通して生体内へ投与するための経皮吸収製剤としてハップ剤やテープ剤などの皮膚面貼付型の外用剤が種々開発されている。

このような貼付型製剤は適用皮膚面に製剤を確実に固定させる目的で、通常、製剤の皮膚接触部分に比較的強接着力を有する皮膚面固定用の粘着剤層が設けられていたり、強接着性の粘着シートで製剤全体をオーバーコートし、このシートの接着力によって皮膚固定を行なっている。

<発明が解決しようとする課題>

しかし、貼付型の経皮吸収製剤は、薬物の皮膚移行を良好にするために確実に皮膚面に固定する必要がある反面、皮膚接着力があまり大きすぎると、使用後に皮膚面から製剤を剥離除去するとき

に物理的刺激による痛みや角質剥離を生じ、時には著しい皮膚刺激を生じる場合もある。

従って、皮膚接着性は貼付型の経皮吸収製剤を開発するに当たって実用上、重要な検討項目ではあるが、皮膚刺激性についての検討も重要であり、皮膚刺激性が小さくかつ製剤の皮膚固定も良好な製剤の開発が望まれているのが実情である。

＜課題を解決するための手段＞

そこで、本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、アクリル酸エステル系ポリマーに該ポリマーと相溶する液体成分を通常の使用量よりも過剰に含有させた場合、皮膚への接着においてはソフト感が付与できる反面、凝集力が極度に低下するので、著しい凝集破壊が生じて皮膚面から剥離する際に剥離不可能となったり、皮膚刺激を起こすことを見い出し、実用に耐えないことが判明した。そこで、液体成分を過剰量含有させたポリマー層を架橋処理してゲル化させ、所謂油性ゲル状態にしたところ、凝集力の低下が防げると共に製剤の剥離時に皮膚面にかかる応力

用いることができる。これらのうち、支持体と後述の架橋ゲル層との間の接着性（接着力）を向上させるために、支持体を上記材質からなる無孔シートと多孔フィルムとのラミネートフィルムとし、多孔シート側に架橋ゲル層を形成することが好ましい。

このような多孔フィルムとしては、架橋ゲル層との接着力が向上するものであれば特に限定されず、例えば紙、織布、不織布、機械的に穿孔処理したシートなどが挙げられ、特に紙、織布、不織布が好ましい。多孔フィルムの厚みは接着力向上およびゲル材やゲル製剤全体の柔軟性を考慮すると $10 \sim 500 \mu\text{m}$ 、プラスター・タイプや粘着テープ・タイプのような薄手の製剤の場合は $10 \sim 200 \mu\text{m}$ の範囲とする。

また、多孔フィルムとして織布や不織布を用いる場合、目付量を $5 \sim 30 \text{ g}/\text{g}$ 、好ましくは $8 \sim 20 \text{ g}/\text{g}$ とすることが接着力の向上の点から好ましいものである。

本発明において上記支持体の片面に形成される

を緩和・分散でき、皮膚接着性と皮膚刺激性のバランスが良好となることを見い出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明はアクリル酸エステル系ポリマーおよび該ポリマーと相溶する液体成分とを含む架橋ゲル層が支持体の少なくとも片面に形成されるアクリル系ゲル材、および該ゲル材に薬物を含有させてなるアクリル系ゲル製剤を提供するものである。

本発明のアクリル系ゲル材およびゲル製剤に用いる支持体は、特に限定されないが、架橋ゲル層に含有される液体成分や薬物が支持体中を通過して背面から失われて含量低下を起こさないもの、即ちこれらの成分が不透過程の材質からなるものが好ましい。具体的にはポリエステル、ナイロン、サラン、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリテトラフルオロエチレン、サーリン、金属箔などの単独フィルムまたはこれらのラミネートフィルムなどを

架橋ゲル層は、アクリル酸エステル系ポリマーおよび該ポリマーと相溶する液体成分および製剤としてはさらに薬物を含有した架橋構造を有する層であり、適度な皮膚接着力と凝集力とを備えている。接着力としてはペークライト板への接着力（測定方法は後述する）で $70 \sim 250 \text{ g}/12 \text{ mm}^2$ 幅、プローブタック試験で $20 \sim 80 \text{ g}$ 程度の値を示すものである。

アクリル酸エステル系ポリマーは後述の液体成分と共に架橋ゲル層を構成する主基材となるものであって、液体成分と相溶状態を維持して皮膚面への良好な接着性と保型性を発揮するものである。なお、天然ゴムや合成ゴムなどのゴム系、シリコーン系のポリマーでは本発明に用いる液体成分との相溶性が充分でなかったり、薬物の溶解性や放出性が著しく低かったりするので好ましくない。また、このようなポリマーはアクリル酸エステル系ポリマーと比べて架橋反応に関与する官能基量などの調整が難しく、再現性のある架橋処理を行ない難いという問題があり、本発明に適したもの

とは云えない。

本発明に用いるアクリル酸エステル系ポリマーとしては、アルキル基の炭素数が4以上の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの重合体が好ましく、特に架橋処理のし易さの点からは該(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分として共重合した共重合体を用いることが望ましい。

(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、具体的にはアルキル基がブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシルなどの直鎖アルキル基や分岐アルキル基などを有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルが挙げられ、これらは一種もしくは二種以上用いることができる。また、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共に重合するモノマーとしては、例えば(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸などのカルボキシル基含有モノマー、ステレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリロイルオキ

シナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸などのスルホキシル基含有モノマー、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステルなどのヒドロキシル基含有モノマー、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリルアミド、N-メチロールプロパン(メタ)アクリルアミドなどのアミド基含有モノマー、(メタ)アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸tert-ブチルアミノエチルエステルなどのアルキルアミノアルキル基含有モノマー、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステルなどの(メタ)アクリル酸アルコキアルキルエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレンケリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレンケリコールエステ

ル、(メタ)アクリル酸メトキシボリエチレンケリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシボリプロビレンケリコールエステルなどのアルコキシ基(または側鎖にエーテル結合)含有(メタ)アクリル酸エステル、(メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、N-ビニル-2-ビロリドン、メチルビニルビロリドン、ビニルビリジン、ビニルビペリドン、ビニルビリミジン、ビニルビペラジン、ビニルビラジン、ビニルビロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリンなどのビニル系モノマーなどが挙げられ、これらは一種もしくは二種以上併用して共重合することができる。これらの共重合するモノマーはゲル層の凝聚力の調整や、薬物の溶解性向上のために用いることができ、共重合量は目的に応じて任意に設定することができる。

上記アクリル酸エステル系ポリマーのうち、本発明において好ましく用いられるポリマーとしては、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと一般

式(I)及び/又は(II)、



(但し、Rは水素原子またはメチル基、Xは少なくとも1個の窒素原子または窒素原子と酸素原子を有する基を示す。)

で表されるモノマーとの共重合体であり、特に架橋点量の調節や得られるゲル物性の調節の点から、一般式(I)、(II)のモノマーとしては前記にて例示のカルボキシル基含有モノマーやヒドロキシル基含有モノマーの少なくとも一種を必須成分として、該一般式(I)、(II)にて表される他のモノマーをさらに共重合する三種類以上のモノマーの共重合体を用いることが好ましい。

本発明に用いる液体成分は上記アクリル酸エステル系ポリマーと相溶する性質を有するものであり、架橋ゲル層を可塑化させてソフト感を付与することによって、架橋ゲル層を皮膚面から剥離するときに皮膚接着力に起因する痛みや皮膚刺激性を低減する役割を有するものである。

従って、この液体成分は可塑化作用を有するも

のであればよいが、併存させる薬物の経皮吸収性を向上させるために吸収促進作用も有するものを用いることが好ましい。

このような液体成分としては、具体的にはエチレンケングリコール、ジエチレンケングリコール、トリエチレンケングリコール、プロピレンケングリコール、ポリエチレンケングリコール、ポリプロピレンケングリコールのようなケングリコール類、オリーブ油、ヒマシ油、スクワレン、ラノリンのような油脂類、酢酸エチル、エチルアルコール、ジメチルテシルスルホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルビロリドン、イソソルビトールのような有機溶剤、液状の界面活性剤、ジイソプロピルアジベート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートのような可塑剤、流動バラフィンのような炭化水素類、エトキシ化ステアリルアルコール、グリセリンエステル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソトリデシル、ラウリル酸エチル、N-メチル

ビロリドン、オレイン酸エチル、オレイン酸、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、1,3-ブタンジオールなどが挙げられ、これらのうち一種以上を配合して使用する。前記アクリル酸エステル系ポリマーと該液体成分との配合割合（含有割合）は、重量比で1.0:0.25~1.0:2.0、皮膚刺激性低減の観点から好ましくは1.0:0.4~1.0:1.8、さらに好ましくは1.0:0.6~1.0:1.8、即ち液体成分量をかなり多量に含有させることが好ましい。なお、従来の製剤に配合されている液体成分量は通常、1.0:0.25よりも液体成分量が少なく、このような含有量では実用的な皮膚刺激性低減のレベルに達しないことがある。

本発明では以上のように配合したのち、適当な架橋手段にて架橋処理を施こしてゲル状態とし、含有する液体成分の流出の防止と凝集力を付与する。架橋処理は紫外線照射や電子線照射などの放射線照射による物理的架橋や、ポリイソシアネート化合物、有機過酸化物、有機金属塩、金属アル

コラート、金属キレート化合物、多官能性化合物などの架橋剤を用いた化学的架橋処理などが用いられる。これらの架橋手段のうち放射線照射や有機過酸化物を用いた場合、薬物種によっては分解反応を生じることがあり、また高反応性のイソシアネート類や、通常の架橋反応に用いる金属塩や有機金属塩では配合後に溶液の増粘現象が生じて作業性に劣ることがある。また予めジアクリレートなどの多官能性のモノマーをアクリル酸エステル系ポリマーに共重合させておく方法も考えられるが、この場合も溶液粘度が上昇する可能性がある。従って、本発明においてはこれらの架橋剤のうち反応性や取り扱い性の点から、三官能性イソシアネート、チタンまたはアルミニウムからなる金属アルコラート或いは金属キレート化合物が好適である。これらの架橋剤は塗工、乾燥までは溶液の増粘現象を起こさず、極めて作業性に優れる。この場合の架橋剤の配合量はアクリル酸エステル系ポリマー100重量部に対して0.01~2.0重量部程度である。また、アクリル酸エステル系ポ

リマーが上記架橋剤と反応する官能基を有さない場合でも、被架橋物質にアルカリ処理などを施すことによって、架橋処理が可能な構造に変性することができる。

本発明においては上記のようにして得られた架橋ゲル層に薬物を含有させることによって、ゲル製剤とすることができます。含有させる薬物はその治療目的に応じて任意に選択することができるが、例えばコルチコステロイド類、鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤、精神安定剤、抗高血圧剤、降圧利尿剤、抗生素質、麻酔剤、抗菌剤、抗真菌剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤（イソソルビトジニトレートを除く）、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、性ホルモン（エストラジオールを除く）、抗糖尿病剤、脳循環改善剤、制吐剤、抗腫瘍剤、生体医薬などの種類の薬物であって、経皮吸収可能な薬物が使用でき、これらの薬物は必要に応じて2種類以上併用することもできる。架橋ゲル層への均一な分散性や経皮吸収性の点から、これらの薬物のうち疎水性薬物（溶解量0.4g以下／水100ml・常温）を用い

ることが好ましい。

これらの薬物の含有量は薬物種や投与目的に応じて適宜設定することができるが、通常、架橋ゲル層中に1～40重量%、好ましくは3～30重量%程度含有させる。含有量が1重量%に満たない場合は治療に有効な量の放出が期待できず、また、40重量%を超えると治療効果に限界が生じると共に経済的に不利である。

また、薬物を本発明のアクリル系ゲル材に含有させるに当り、上記のように架橋ゲル層中に含有させることができが、架橋ゲル層中に含有させずに薬物をそのままましくは適当な溶剤に溶解した溶液として架橋ゲル層と支持体との界面に介在させ、製剤層部をシールした形状とすることもできる。このように架橋ゲル層から薬物含有層を分離することによって分解しやすい薬物を用いた場合に経日保存での薬物分解を抑制することができる。この場合、薬物含有層と架橋ゲル層との間に微孔性フィルムを介在させることによって、薬物の放出の厳密な制御を行なうことも可能である。

<実施例>

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明する。なお、以下において、部および%は重量部および重量%を意味する。

実施例1

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸2-エチルヘキシル95部と、アクリル酸5部を酢酸エチル中で共重合させてアクリル酸エステル系ポリマー溶液を調製した。

この溶液の固形分50部にミリスチン酸イソブロピル50部を混合し、上記アクリル系ポリマー99.8部に対して0.2部のアルミニウムトリス(アセチルアセトナート)を10%アセチルアセトン溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった。

得られた粘稠溶液を75μm厚のポリエスチル製セパレータ上に乾燥後の厚み8.0μmとなるようにならし、乾燥して架橋ゲルを形成した。

このようにして得られた架橋ゲル層に支持体としてポリエスチル製不織布(12g/m²)に2μ

<発明の効果>

本発明のアクリル系ゲル材およびゲル製剤は以上のような構成からなるものであって、架橋ゲル層がアクリル酸エステル系ポリマーに相溶する多量の液体成分を含有しており、ゲル層にソフト感を付与し収集力を維持しながら皮膚刺激性を低減できるものである。従って、本発明の製剤を適用皮膚面から剝離除去する際に、接着力に起因する痛みや皮膚刺激が少なく、適度な皮膚接着性と皮膚無刺激性のバランスがとれたものとなる。また、薬物を含有させたアクリル系ゲル製剤は、薬物を適度に皮膚面に放出することができ、薬物を経皮吸収によって皮膚面から生体内へ投与して各種疾患の治療や予防に効果を発揮するものである。

なお、皮膚面から製剤を痛みなく剝離除去できる指標として、本発明品は角質の剝離量が少なく、ボランティアを用いた角質剝離量は液体成分を含有しない対照品と比べて1/5～2/3の範囲であり、この範囲以外では剝離時に痛みが生じたり、皮膚接着性不足となる場合がある。

m厚のポリエスチルを押出成形したラミネートフィルムの不織布面を貼り合わせて本発明のアクリル系ゲル材を得た。

実施例2

実施例1において調製したアクリル酸エステル系ポリマーの固形分45部にミリスチン酸イソブロピル45部、ケトプロフェン10部を混合した以外は、実施例1と同様にして架橋ゲル層を形成し、これを実施例1にて用いた支持体上に同様にして貼り合わせ、本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

実施例3

実施例2においてミリスチン酸イソブロピルをパルミチン酸オクチルとした以外は、全て実施例2と同様にして本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

比較例1

実施例1にて調製したアクリル酸エステル系ポリマーを架橋処理せずにそのまま用いた以外は、実施例1と同様にして液体成分を含むアクリル系

ゲル材を得た。

このゲル材は凝集破壊が著しく、後述の全ての試験を行なうことができなかった。

比較例 2

実施例 1 にて調製したアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固形分 9.0 部に対してケトプロフェン 1.0 部を混合し、さらに酢酸エチルを加えて粘度調整を行なった以外は、実施例 1 と同様にして液体成分を含まず架橋処理もしていないアクリル系製剤を得た。

比較例 3

比較例 2 において架橋剤をポリマー固形分に対して 0.2 部添加した以外は全て比較例 2 と同様にして液体成分を含まない架橋型のアクリル系製剤を得た。

実施例 4

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸 2-エチルヘキシル 7.5 部と、N-ビニル-2-ピロリドン 2.3 部、アクリル酸 2 部を酢酸エチル中で共重合させてアクリル酸エステル系ポリマー溶液を調製し

ステン酸イソトリデシルとした以外は、全て実施例 5 と同様にして本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

比較例 4

実施例 4 にて調製したアクリル酸エステル系ポリマーを架橋処理せずにそのまま用いた以外は、実施例 4 と同様にして液体成分を含まず架橋処理もしていないアクリル系貼付材を得た。

この貼付材は凝集破壊が著しく、後述の全ての試験を行なうことができなかった。

比較例 5

実施例 4 にて調製したアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固形分 8.5 部に対してニフェジピン 1.5 部を混合し、さらに酢酸エチルを加えて粘度調整を行なった以外は、実施例 4 と同様にして液体成分を含まず架橋処理もしていないアクリル系製剤を得た。

比較例 6

比較例 5 において架橋剤をポリマー固形分に対して 0.2 部添加した以外は比較例 5 と同様にして

た。

この溶液の固形分 5.0 部にパルミチン酸オクチル 5.0 部を混合し、上記アクリル系ポリマー 9.9.8 部に対して 0.2 部のエチルアセトアセテートアルミニウムシイソプロピレートを 1.0 % アセチルアセトン溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった。

得られた粘稠溶液を用いた以外は実施例 1 と同様にして本発明のアクリル系ゲル材を得た。

実施例 5

実施例 4 において調製したアクリル酸エステル系ポリマーの固形分 4.5 部にパルミチン酸オクチル 4.0 部、ニフェジピン 1.5 部を混合した以外は、実施例 4 と同様にして架橋ゲル層を形成した。

実施例 1 にて用いた支持体のポリエスチルフィルムにアルミニウム蒸着を施して遮光処理を行った以外は、実施例 1 と同様にして本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

実施例 6

実施例 5 においてパルミチン酸オクチルをミリ

液体成分を含まない架橋型のアクリル系製剤を得た。

比較例 7

比較例 4 にて用いたアクリル酸エステル系ポリマーに代えてポリイソブチレン（粘度平均分子量 8.9 万）1.0 部、ポリイソブチレン（粘度平均分子量 6 万）1.5 部、ポリイソブチレン（粘度平均分子量 1.260）3 部、脂環式石油系樹脂（軟化点 100 °C）7 部からなるポリイソブチレンゴム系ポリマーを用い、酢酸エチルに代えてトルエンを用いた以外は、比較例 4 と同様にしてゴム系ゲル製剤を得た。

なお、本ゲル製剤は製剤の作製直後から、多量のニフェジピンの結晶の析出が見られた。

実施例 7

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸 2-エチルヘキシル 7.0 部と、酢酸ビニル 2.5 部、2-ヒドロキシエチルメタクリレート 5 部を酢酸エチル中で共重合させてアクリル酸エステル系ポリマー溶液を調製した。

この溶液の固形分50部にミリスチン酸イソトリデシル50部を混合し、上記アクリル酸エステル系ポリマー98.7部に対して0.3部の三官能性イソシアネート（コロネートHL、日本ポリウレタン社製）を10%酢酸エチル溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった。

得られた粘稠溶液を用いた以外は実施例1と同様にして本発明のアクリル系ゲル材を得た。

実施例8

実施例7において調製したアクリル酸エステル系ポリマーの固形分45部にミリスチン酸トリデシル45部、クロニジン10部を混合し、アクリル酸エステル系ポリマー99.7部に対して0.3部の三官能性イソシアネート（コロネートHL、日本ポリウレタン社製）を10%酢酸エチル溶液として添加した以外は、実施例7と同様にして架橋ゲル層を形成し、これを実施例1にて用いた支持体上に同様にして貼り合わせ、本発明のアクリル系ゲル剤を得た。

実施例9

実施例7にて調製したアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固形分90部にクロニジン10部を混合し、さらに上記アクリル系ポリマーの固形分98.7部に対して0.3部の三官能性イソシアネート（コロネートHL、日本ポリウレタン社製）を10%酢酸エチル溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった以外は、実施例7と同様にして液状成分を含まない架橋型のアクリル系製剤を得た。

比較例11

実施例1にて得たアクリル酸エステル系ポリマー溶液を用いて、液体成分、架橋剤および薬物の何れも含有しない貼付剤を作製した。なお、支持体などは実施例1と同様の条件で用いた。

比較例12

実施例1においてアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固形分82部に対してミリスチン酸イソブロビルを18部配合した以外は、全て実施例1と同様にしてアクリル系ゲル材を得た。

実験例

実施例8においてミリスチン酸イソトリデシルをミリスチン酸イソブロビルとした以外は、全て実施例8と同様にして本発明のアクリル系ゲル剤を得た。

比較例8

実施例7において架橋剤を配合しなかった以外は、全て実施例7と同様にして液体成分を含有するが架橋処理をしていないアクリル系ゲル材を得た。

このゲル材は凝集破壊が著しく、後述の全ての試験を行なうことができなかった。

比較例9

実施例7にて調製したアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固形分98.7部に対して0.3部の三官能性イソシアネート（コロネートHL、日本ポリウレタン社製）を10%酢酸エチル溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった以外は、実施例7と同様にして液状成分を含まない架橋型のアクリル系貼付材を得た。

比較例10

上記各実施例および比較例にて得た各ゲル材およびゲル剤のサンプルを、40°C、75%の加湿条件下で2週間保存したのち、下記の試験を行なった。なお、不織布に染色液が吸収されて正確な測定が困難であるので、角質剥離量の測定に用いるサンプルについては、支持体として不織布を被覆しない単層フィルム（9μm厚）を使用した。また、クロニジンを含有する剤についてはボランティアを用いたヒト貼付試験を行わなかった。結果を第1表および第2表に示す。

〔ウサギ貼付試験〕

各実施例および比較例にて得たサンプルを、予め除毛したウサギの背部に貼付し、1.0、2.0、4.0、8.0、8.0の各時間経過毎に各々2ml採血し、これをガスクロマトグラフィーにて血中の薬物濃度を測定した。なお、サンプルの大きさはクロニジン含有剤のみ3cm²（1.78cm²角）とし、その他は5.0cm²（7.1cm²角）とした。

〔接着力試験〕

ペークライト板に幅1.2mmに切断した帯状の各

サンプルを貼付し、荷重300gのローラーを1往復させて密着させた後、180度方向に300mm/minの速度で剥離し、その際の剥離力を測定した。

〔タック試験〕

レオメーターを用いたプローブタックによって評価した。

サンプルを製剤の皮膚貼付面を上にして金属板に固定し、これに直徑10mmの球型プローブを100gの荷重で2mm/分の速度にて接触させたのち、20秒間その状態を維持し、次いで同速度でこの球型プローブを引き離した時の剥離力を測定した。

〔剥離時の苦痛〕

ボランティア5名の上腕部内側にサンプルを貼付し、30分後に剥離してその際の痛みを測定した。評価は5段階で、最も痛みの少ないものを1点としてその平均点を求めた。なお、基準として比較例1のものを5点として判定した。

〔角質剥離量〕

ボランティア3名(A, B, C)の上腕部内側に、直徑16mmに切断した円形サンプルを30分間貼付、剥離後、このサンプルを染色液(Gentian violet 1.0%, Brilliant green 0.5%, 無留水 98.5%)に3分間浸漬し、その後水洗して、角質細胞の染色を行なった。

5%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液中に、これらのサンプルを一昼夜浸漬して染色液の抽出を行ない、この抽出液の吸光度(595nm)を測定することにより、剥離した角質細胞数の比較を行なった。即ち、測定した吸光度が高いほど剥離した角質量が多いと判断した。

なお、実体顕微鏡にて計数した剥離角質細胞数と上記吸光度との間には、良好な相関関係が確認された。

〔以下余白〕

第1表

		ウサギ貼付試験	
		最高血中濃度 (ng/ml)	最高血中濃度 に達する時間 (h)
実 施 例	2	2970	2.0
	3	2840	2.0
	5	205	4.0
	6	198	4.0
	8	16	6.0
	9	20	6.0
比 較 例	2	1840	2.0
	3	1510	2.0
	5	58	4.0
	6	49	4.0
	7	11	4.0
	10	8	6.0

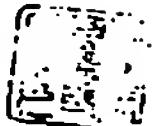
第2表

		接着力 (g)	タック (g)	痛み	剥離角質量(ABS.)		
					A	B	C
実 施 例	1	184	4.5	1.6	43.4	44.4	27.4
	2	176	4.3	1.6	48.7	40.1	33.8
	3	181	4.4	1.8	42.2	39.5	34.1
	4	156	3.8	1.4	35.1	38.6	29.9
	5	142	3.4	1.4	37.2	36.6	35.5
	6	180	4.4	1.6	49.1	45.5	28.7
	7	151	3.6	1.2	36.1	37.2	31.1
	8	154	3.7	—	—	—	—
	9	132	3.2	—	—	—	—
比 較 例	2	532	12.9	5.0	148	162	131
	3	516	12.5	5.0	162	181	141
	5	451	10.9	4.6	159	132	124
	6	484	11.7	4.8	179	132	138
	7	1187	28.2	5.0	140	70.1	72.2
	9	421	10.2	4.6	141	125	119
	10	432	10.5	—	—	—	—
	11	529	13.8	5.0	151	192	138
	12	531	14.0	4.6	141	106	122

第1表および第2表から明らかのように、本発明アクリル系ゲル材およびゲル剤は比較例品と比べて、剥離時の痛みが少なく、また角質の剥離量も少ないものである。さらに、薬物を含有させたゲル剤においては薬物が速やかにかつ多量に経皮吸収されることが判明した。

特許出願人 日東電工株式会社

代理人 弁理士 高島一



【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成7年(1995)3月14日

【公開番号】特開平3-220120

【公開日】平成3年(1991)9月27日

【年通号数】公開特許公報3-2202

【出願番号】特願平2-237382

【国際特許分類第6版】

A61K 9/70 320 9455-4C

C08L 33/08 LJF 7442-4J

手続補正書(自発)

平成6年7月13日

特許庁長官 聲

1. 事件の表示

平成2年特許願第237382号

2. 発明の名称

アクリル系ゲル材およびアクリル系ゲル製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

名称 日東電工株式会社

代表者 塚居五朗

4. 代理人 田541

住所 大阪府中央区平野町三丁目3番9号

(通本ビル)

高島国際特許事務所

In. (06) 227-1166

氏名 弁理士(8079)高島一

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の範

6. 補正の内容

- (1) 明細書第10頁第6行の「一般式(I)、(II)のモノマーとしては」を削除する。
- (2) 明細書第10頁第11~12行の「他の」を削除する。
- (3) 明細書第21頁第7行の「含ます」を「含む」に補正する。
- (4) 明細書第27頁第13行の「比較例1」を「比較例2」に補正する。
- (5) 明細書第80頁の第2表を以下の通り補正する。

(以下余白)

第2表

	接着力 (g)	タック (g)	痛み	剝離角質量(ABS $\times 10^{-3}$)			
				A	B	C	
実 施 例	1	184	4.5	1.6	43.4	44.4	27.4
	2	176	4.3	1.6	48.7	40.1	33.8
	3	181	4.4	1.8	42.2	39.5	34.1
	4	156	3.8	1.4	35.1	38.6	29.9
	5	142	3.4	1.4	37.2	36.6	35.5
	6	180	4.4	1.6	49.1	45.5	28.7
	7	151	3.6	1.2	36.1	37.2	31.1
	8	154	3.7	—	—	—	—
	9	132	3.2	—	—	—	—
比 較 例	2	532	1.29	5.0	148	162	131
	3	516	1.25	5.0	162	181	141
	5	451	1.09	4.6	159	132	124
	6	484	1.17	4.8	179	182	138
	7	1187	2.82	5.0	140	70.1	72.2
	9	421	1.02	4.6	141	125	119
	10	432	1.05	—	—	—	—
	11	529	1.38	5.0	151	192	138
	12	531	1.40	4.8	141	108	122

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許番号

第2700835号

(45)発行日 平成10年(1998)1月21日

(24)登録日 平成9年(1997)10月3日

(51)Int.Cl.
A 61 K 9/70
// C 08 L 33/08

識別記号 337

庁内整理番号

F I
A 61 K 9/70
C 08 L 33/08

技術表示箇所

(21)出願番号 特願平2-237382

(22)出願日 平成2年(1990)9月6日

(65)公開番号 特開平3-220120

(43)公開日 平成3年(1991)9月27日

(31)優先権主張番号 特願平1-344639

(32)優先日 平1(1989)12月28日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(73)特許権者 99999999

日東電工株式会社
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

(72)発明者 明見 仁
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日
東電工株式会社内

(72)発明者 木之下 隆士
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日
東電工株式会社内

(72)発明者 大塚 三郎
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日
東電工株式会社内

(74)代理人 弁理士 高島 一

審査官 横尾 俊一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アクリル系ゲル材およびアクリル系ゲル製剤

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】アルキル基の炭素数が4以上の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分として共重合した共重合体および当該共重合体と相溶する液体成分とを含む架橋ゲル層が支持体の少なくとも片面に形成されてなり、当該共重合体と当該液体成分との含有重量比が、1.0:0.6~1.0:1.8であり、かつベークライト板への接着力が250g/12mm²以下であるアクリル系ゲル材。

【請求項2】架橋がチタンまたはアルミニウムからなる金属アルコラートおよび金属キレート、ならびに三官能イソシアネートから選ばれた一種の架橋剤によってなされている請求項(1)記載のアクリル系ゲル材。

【請求項3】請求項(1)または(2)に記載のアクリル系ゲル材中に、薬物が含有されてなるアクリル系ゲル製剤。

2

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は皮膚面に貼付して皮膚面の保護などに用いるアクリル系ゲル材、および皮膚を通して薬物を生体内へ連続的に投与するためのアクリル系ゲル製剤に関する。

【従来の技術】

近年、薬物を皮膚面を通して生体内へ投与するための経皮吸収製剤としてハップ剤やテープ剤などの皮膚面貼付型の外用剤が種々開発されている。

10 このような貼付型製剤は適用皮膚面に製剤を確実に固定させる目的で、通常、製剤の皮膚接触部分に比較的強接着力を有する皮膚面固定用の粘着剤層が設けられたり、強接着性の粘着シートで製剤全体をオーバーコートし、このシートの接着力によって皮膚固定を行なっている。

<発明が解決しようとする課題>

しかし、貼付型の経皮吸収製剤は、薬物の皮膚移行を良好にするために確実に皮膚面に固定する必要がある反面、皮膚接着力があまり大きすぎると、使用後に皮膚面から製剤を剥離除去するときに物理的刺激による痛みや角質剥離を生じ、時には著しい皮膚刺激を生じる場合もある。

従って、皮膚接着性は貼付型の経皮吸収製剤を開発するに当たって実用上、重要な検討項目ではあるが、皮膚刺激性についての検討も重要であり、皮膚刺激性が小さくかつ製剤の皮膚固定も良好な製剤の開発が望まれているのが実情である。

<課題を解決するための手段>

そこで、本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、アクリル酸エステル系ポリマーに該ポリマーと相溶する液体成分を通常の使用量よりも過剰に含有させた場合、皮膚への接着においてはソフト感が付与できる反面、凝集力が極度に低下するので、著しい凝集破壊が生じて皮膚面から剥離する際に剥離不可能となったり、皮膚刺激を起こすと見い出し、実用に耐えられないことが判明した。そこで、液体成分を過剰量含有させたポリマー層を架橋処理してゲル化させ、所謂油性ゲル状態にしたところ、凝集力の低下が防げると共に製剤の剥離時に皮膚面にかかる応力を緩和・分散でき、皮膚接着性と皮膚刺激性のバランスが良好となると見い出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、アルキル基の炭素数が4以上の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分として共重合した共重合体および当該共重合体と相溶する液体成分とを含む架橋ゲル層が支持体の少なくとも片面に形成されてなり、当該共重合体と当該液体成分との含有重量比が、1.0:0.6~1.0:1.8であり、かつバークリート板への接着力が250g/12mm幅以下であるアクリル系ゲル材、および当該ゲル材に薬物を含有させてなるアクリル系ゲル製剤を提供するものである。

本発明のアクリル系ゲル材およびゲル製剤に用いる支持体は、特に限定されないが、架橋ゲル層に含有される液体成分や薬物が支持体中を通って背面から失われて含量低下を起こさないもの、即ちこれらの成分が不透過性の材質からなるものが好ましい。具体的にはポリエステル、ナイロン、サラン、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリテトラフルオロエチレン、サーリン、金属箔などの単独フィルムまたはこれらのラミネートフィルムなどを用いることができる。これらのうち、支持体と後述の架橋ゲル層との間の接着性(投錨力)を向上させるために、支持体を上記材質からなる無孔シートと多孔フィルムとのラミネートフィルムとし、多孔シート側に架橋ゲル層を形成することが好ましい。

このような多孔フィルムとしては、架橋ゲル層との投錨力が向上するものであれば特に限定されず、例えば紙、織布、不織布、機械的に穿孔処理したシートなどが挙げられ、特に紙、織布、不織布が好ましい。多孔フィルムの厚みは投錨力向上およびゲル材やゲル製剤全体の柔軟性を考慮すると10~500μm、プラスターイタイプや粘着テープイタイプのような薄手の製剤の場合は10~200μmの範囲とする。

また、多孔フィルムとして織布や不織布を用いる場合、目付量を5~30g/m²、好ましくは8~20g/m²とすることが投錨力の向上の点から好ましいものである。

本発明において上記支持体の片面に形成される架橋ゲル層は、アクリル酸エステル系ポリマーおよび該ポリマーと相溶する液体成分および製剤としてはさらに薬物を含有した架橋構造を有する層であり、適度な皮膚接着力と凝集力とを備えている。接着力としてはバークリート板への接着力(測定方法は後述する)で70~250g/12mm幅、プローブタック試験で20~80g程度の値を示すものである。

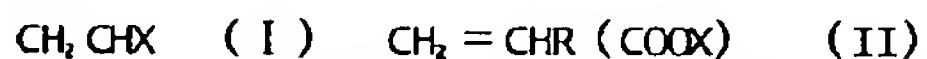
アクリル酸エステル系ポリマーは後述の液体成分と共に架橋ゲル層を構成する主基材となるものであって、液体成分と相溶状態を維持して皮膚面への良好な接着性と保型性を発揮するものである。なお、天然ゴムや合成ゴムなどのゴム系、シリコーン系のポリマーでは本発明に用いる液体成分との相溶性が充分でなかったり、薬物の溶解性や放出性が著しく低かったりするので好ましくない。また、このようなポリマーはアクリル酸エステル系ポリマーと比べて架橋反応に関与する官能基量などの調整が難しく、再現性のある架橋処理を行ない難いという問題があり、本発明に適したものとは云えない。

本発明に用いるアクリル酸エステル系ポリマーとしては、アルキル基の炭素数が4以上の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの重合体が好ましく、特に架橋処理のし易さの点からは該(メタ)アクリル酸アルキルエスエルを主成分として共重合した共重合体を用いることが望ましい。

(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、具体的にはアルキル基がブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシルなどの直鎖アルキル基や分岐アルキル基などを有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルが挙げられ、これらは一種もしくは二種以上用いることができる。また、上記(メタ)アクリル酸アルキルエスエルと共重合するモノマーとしては、例えば(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸などのカルボキシル基含有モノマー、スチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸などのスルホキシル基含有モノマー、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエ

チルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステルなどのヒドロキシル基含有モノマー、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリルアミド、N-メチロールプロパン(メタ)アクリルアミドなどのアミド基含有モノマー、(メタ)アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸tert-ブチルアミノエチルエステルなどのアルキルアミノアルキル基含有モノマー、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステルなどの(メタ)アクリル酸アルコキシアルキルエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリブロビレングリコールエステルなどのアルコキシ基(または側鎖にエーテル結合)含有(メタ)アクリル酸エステル、(メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオニ酸ビニル、N-ビニル-2-ピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルビリジン、ビニルビペリドン、ビニルビリミジン、ビニルビペラジン、ビニルビラジン、ビニルビロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリンなどのビニル系モノマーなどが挙げられ、これらは一種もしくは二種以上併用して共重合することができる。これらの共重合するモノマーはゲル層の凝集力の調整や、薬物な溶解性向上のために用いることができ、共重合量は目的に応じて任意に設定することができる。

上記アクリル酸エステル系ポリマーのうち、本発明において好ましく用いられるポリマーとしては、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと一般式(I)及び/又は(II)、



(但し、Rは水素原子またはメチル基、Xは少なくとも1個の窒素原子または窒素原子と酸素原子を有する基を示す。)

で表されるモノマーとの共重合体であり、特に架橋点量の調節や得られるゲル物性の調節の点から、前記にて例示のカルボキシル基含有モノマーやヒドロキシル基含有モノマーの少なくとも一種を必須成分として、該一般式(I)、(II)にて表されるモノマーをさらに共重合する三種類以上のモノマーの共重合体を用いることが好ましい。

本発明に用いる液体成分は上記アクリル酸エステル系ポリマーと相溶する性質を有するものであり、架橋ゲル層を可塑化させてソフト感を付与することによって、架橋ゲル層を皮膚面から剥離するときに皮膚接着力に起因する痛みや皮膚刺激性を低減する役割を有するものであ

る。

従って、この液体成分は可塑化作用を有するものであればよいが、併存させる薬物の経皮吸収性を向上させるために吸収促進作用も有するものを用いることが好ましい。

このような液体成分としては、具体的にはエチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールのようなグリコール類、オリーブ油、ヒマシ油、スクワレン、ラノリンのような油脂類、酢酸エチル、エチルアルコール、ジメチルデシルスルホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルビロリドン、イソソルビトールのような有機溶剤、液状の界面活性剤、ジイソプロピルアジベート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートのような可塑剤、流動バラフィンのような炭化水素類、エトキシ化ステアリルアルコール、グリセリンエステル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソトリデシル、ラウリル酸エチル、N-メチルビロリドン、オレイン酸エチル、オレイン酸、アジピン酸ジイソプロピル、バルミチン酸イソプロピル、バルミチン酸オクチル、1,3-ブタジオールなどが挙げられ、これらのうち一種以上を配合して使用する。前記アクリル酸エステル系ポリマーと該液体成分との配合割合(含有割合)は、重量比で1.0:0.25~1.0:2.0、皮膚刺激性低減の観点から好ましくは1.0:0.4~1.0:1.8、さらに好ましくは1.0:0.6~1.0:1.8、即ち液体成分量をかなり多量に含有させることが好ましい。なお、従来の製剤に配合されている液体成分量は通常、1.0:0.25よりも液体成分量が少なく、このような含有量では実用的な皮膚刺激性低減のレベルに達しないことがある。

本発明では以上のように配合したのち、適当な架橋手段にて架橋処理を施してゲル状態とし、含有する液体成分の流出の防止と凝集力を付与する。架橋処理は紫外線照射や電子線照射などの放射線照射による物理的架橋や、ポリイソシアネート化合物、有機過酸化物、有機金属塩、金属アルコラート、金属キレート化合物、多官能性化合物などの架橋剤を用いた化学的架橋処理などが用いられる。これらの架橋手段のうち放射線照射や有機過酸化物を用いた場合、薬物種によっては分解反応を生じることがあり、また高反応性のイソシアネート類や、通常の架橋反応に用いる金属塩や有機金属塩では配合後に溶液の増粘現象が生じて作業性に劣ることがある。また予めジアクリレートなどの多官能性のモノマーをアクリル酸エステル系ポリマーに共重合させておく方法も考えられるが、この場合も溶液粘度が上昇する可能性がある。従って、本発明においてはこれらの架橋剤のうち反応性や取扱い性の点から、三官能性イソシアネート、チタンまたはアルミニウムからなる金属アルコラート或い

は金属キレート化合物が好適である。これらの架橋剤は塗工、乾燥までは溶液の増粘現象を起こさず、極めて作業性に優れる。この場合の架橋剤の配合量はアクリル酸エステル系ポリマー100重量部に対して0.01～2.0重量部程度である。また、アクリル酸エステル系ポリマーが上記架橋剤と反応する官能基を有さない場合でも、被架橋物質にアルカリ処理などを施すことによって、架橋処理が可能な構造に変性することができる。

本発明においては上記のようにして得られた架橋ゲル層に薬物を含有させることによって、ゲル製剤とすることができる。含有させる薬物はその治療目的に応じて任意に選択することができるが、例えばコルチコステロイド類、鎮痛消炎剤、睡眠鎮静剤、精神安定剤、抗高血圧剤、降圧利尿剤、抗生物質、麻酔剤、抗菌剤、抗真菌剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤（イソソルビトジニートレートを除く）、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、性ホルモン（エストラジオールを除く）、抗鬱剤、脳循環改善剤、制吐剤、抗腫瘍剤、生体医薬などの種類の薬物であって、経皮吸収可能な薬物が使用でき、これらの薬物は必要に応じて2種類以上併用することもできる。架橋ゲル層への均一な分散性や経皮吸収性の点から、これらの薬物のうち疎水性薬物（溶解量0.4g以下／水100ml・常温）を用いることが好ましい。

これらの薬物の含有量は薬物種や投与目的に応じて適宜設定することができるが、通常、架橋ゲル層中に1～4重量%、好ましくは3～30重量%程度含有させる。含有量が1重量%に満たない場合は治療に有効な量の放出が期待できず、また、40重量%を超えると治療効果に限界が生じると共に経済的に不利である。

また、薬物を本発明のアクリル系ゲル材に含有せしむに当り、上記のように架橋ゲル層中に含有せしむことが好ましいが、架橋ゲル層中に含有せしむに薬物をそのままもしくは適当な溶剤に溶解した溶液として架橋ゲル層と支持体との界面に介在させ、製剤周縁部をシールした形状とすることもできる。このように架橋ゲル層から薬物含有層を分離することによって分解し易い薬物を用いた場合に経日保存での薬物分解を抑制することができる。この場合、薬物含有層と架橋ゲル層との間に微孔性フィルムを介在せしむことによって、薬物の放出の厳密な制御を行なうことも可能である。

＜発明の効果＞

本発明のアクリル系ゲル材およびゲル製剤は以上のような構成からなるものであって、架橋ゲル層がアクリル酸エステル系ポリマーに相溶する多量の液体成分を含有しており、ゲル層にソフト感を付与し凝集力を維持しながら皮膚刺激性を低減できるものである。従って、本発明の製剤を適用皮膚面から剥離除去する際に、接着力に起因する痛みや皮膚刺激が少なく、適度な皮膚接着性と皮膚無刺激性のバランスがとれたものとなる。また、薬物を含有させたアクリル系ゲル製剤は、薬物を適度に皮

膚面に放出することができ、薬物を経皮吸収によって皮膚面から生体内へ投与して各種疾患の治療や予防に効果を発揮するものである。

なお、皮膚面から製剤を痛みなく剥離除去できる指標として、本発明品は角質の剥離量が少なく、ボランティアを用いた角質剥離量は液体成分を含有しない対照品と比べて1/5～2/3の範囲であり、この範囲以外では剥離時に痛みが生じたり、皮膚接着性不足となる場合がある。

＜実施例＞

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明する。なお、以下において、部および%は重量部および重量%を意味する。

実施例1

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸2-エチルヘキシル95部と、アクリル酸5部を酢酸エチル中で共重合させてアクリル酸エステル系ポリマー溶液を調製した。

この溶液の固体分50部にミリスチン酸イソプロピル50部を混合し、上記アクリル系ポリマー99.8部に対して0.2部のアルミニウムトリス（アセチルアセトネート）を1.0%アセチルアセトン溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった。

得られた粘稠溶液を75μm厚のポリエステル製セバーテタ上に乾燥後の厚み80μmとなるように塗布し、乾燥して架橋ゲルを形成した。

このようにして得られた架橋ゲル層に支持体としてポリエステル製不織布（12g/m²）に2μm厚のポリエステルを押出成形したラミネートフィルムの不織布面を貼り合わせて本発明のアクリル系ゲル材を得た。

実施例2

実施例1において調製したアクリル酸エステル系ポリマーの固体分45部にミリスチン酸イソプロピル45部、ケトプロフェン10部を混合した以外は、実施例1と同様にして架橋ゲル層を形成し、これを実施例1にて用いた支持体上に同様にして貼り合せ、本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

実施例3

実施例2においてミリスチン酸イソプロピルをバルミチン酸オクチルとした以外は、全て実施例2と同様にして本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

比較例1

実施例1にて調製したアクリル酸エステル系ポリマーを架橋処理せずにそのまま用いた以外は、実施例1と同様にして液体成分を含むアクリル系ゲル材を得た。

このゲル材は凝集破壊が著しく、後述の全ての試験を行なうことができなかった。

比較例2

実施例1にて調製したアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固体分90部に対してケトプロフェン10部を混合し、さらに酢酸エチルを加えて粘度調整を行なった以外は、実施例1と同様にして液体成分を含まず架橋処理も

していないアクリル系製剤を得た。

比較例3

比較例2において架橋剤をポリマー固形分に対して0.2部添加した以外は全て比較例2と同様にして液体成分を含まない架橋型のアクリル系製剤を得た。

実施例4

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸2-エチルヘキシル75部と、N-ビニル-2-ビロリドン23部、アクリル酸2部を酢酸エチル中で共重合させてアクリル酸エステル系ポリマー溶液を調製した。

この溶液の固形分50部にバルミチン酸オクチル50部を混合し、上記アクリル系ポリマー99.8部に対して0.2部のエチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレートを10%アセチルアセトン溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった。

得られた粘稠溶液を用いた以外は実施例1と同様にして本発明のアクリル系ゲル材を得た。

実施例5

実施例4において調製したアクリル酸エステル系ポリマーの固形分45部にバルミチン酸オクチル40部、ニフェジピン15部を混合した以外は、実施例4と同様にして架橋ゲル層を形成した。

実施例1にて用いた支持体のポリエスエルフィルムにアルミニウム蒸着を施して遮光処理を行なった以外は、実施例1と同様にして本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

実施例6

実施例5においてバルミチン酸オクチルをミリスチン酸イソトリデシルとした以外は、全て実施例5と同様にして本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

比較例4

実施例4にて調製したアクリル酸エステル系ポリマーを架橋処理せずにそのまま用いた以外は、実施例4と同様にして液体成分を含む架橋処理もしていないアクリル系貼付材を得た。

この貼付材は凝集破壊が著しく、後述の全ての試験を行なうことができなかった。

比較例5

実施例4にて調製したアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固形分85部に対してニフェジピン15部を混合し、さらに酢酸エチルを加えて粘度調節を行なった以外は、実施例4と同様にして液体成分を含まず架橋処理もしていないアクリル系製剤を得た。

比較例6

比較例5において架橋剤をポリマー固形分に対して0.2部添加した以外は比較例5と同様にして液体成分を含まない架橋型のアクリル系製剤を得た。

比較例7

比較例4にて用いたアクリル酸エステル系ポリマーに代えてポリイソブチレン（粘度平均分子量99万）10部、

ポリイソブチレン（粘度平均分子量6万）15部、ポリイソブチレン（粘度平均分子量1260）3部、脂環式石油系樹脂（軟化点100°C）7部からなるポリイソブチレンゴム系ポリマーを用い、酢酸エチルに代えてトルエンを用いた以外は、比較例4と同様にしてゴム系ゲル製剤を得た。

なお、本ゲル製剤は製剤の作製直後から、多量にニフェジピンの結晶の析出が見られた。

実施例7

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸2-エチルヘキシル70部と、酢酸ビニル25部、2-ヒドロキシエチルメタクリレート5部を酢酸エチル中で共重合させてアクリル酸エステル系ポリマー溶液を調製した。

この溶液の固形分50部にミリスチン酸イソトリデシル50部を混合し、上記アクリル酸エステル系ポリマー99.7部に対して0.3部の三官能性イソシアネート（コロネットHL,日本ポリウレタン社製）を10%酢酸エチル溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった。

得られた粘稠溶液を用いた以外は実施例1と同様にして本発明のアクリル系ゲル材を得た。

実施例8

実施例7において調製したアクリル酸エステル系ポリマーの固形分45部にミリスチン酸トリデシル45部、クロニジン10部を混合し、アクリル酸エステル系ポリマー99.7部に対して0.3部の三官能性イソシアネート（コロネットHL,日本ポリウレタン社製）を10%酢酸エチル溶液として添加した以外は、実施例7と同様にして架橋ゲル層を形成し、これを実施例1にて用いた支持体上に同様にして貼り合わせ、本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

実施例9

実施例8においてミリスチン酸イソトリデシルをミリスチン酸イソプロピルとした以外は、全て実施例8と同様にして本発明のアクリル系ゲル製剤を得た。

比較例8

実施例7において架橋剤を配合しなかった以外は、全て実施例7と同様にして液体成分を含有するが架橋処理をしていないアクリル系ゲル材を得た。

このゲル材は凝集破壊が著しく、後述の全ての試験を行なうことができなかった。

比較例9

実施例7にて調製したアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固形分99.7部に対して0.3部の三官能性イソシアネート（コロネットHL,日本ポリウレタン社製）を10%酢酸エチル溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった以外は、実施例7と同様にして液状成分を含まない架橋型のアクリル系貼付材を得た。

比較例10

実施例7にて調製したアクリル酸エチル系ポリマー溶

液の固形分90部にクロニジン10部を混合し、さらに上記アクリル系ポリマーの固形分99.7部に対して0.3部の三官能性イソシアネート（コロネットHL,日本ポリウレタン社製）を10%酢酸エチル溶液として添加し、酢酸エチルをさらに加えて粘度調整を行なった以外は、実施例7と同様にして液状成分を含まない架橋型のアクリル系製剤を得た。

比較例11

実施例1にて得たアクリル酸エステル系ポリマー溶液を用いて、液体成分、架橋剤および薬物の何れも含有しない貼付剤を作製した。なお、支持体などは実施例1と同様の条件で用いた。

比較例12

実施例1においてアクリル酸エステル系ポリマー溶液の固形分82部に対してミリスチン酸イソプロピルを18部配合した以外は、全て実施例1と同様にしてアクリル系ゲル材を得た。

実験例

上記各実施例および比較例にて得た各ゲル材およびゲル製剤のサンプルを、40°C, 75%の加湿条件下で2週間保存したのち、下記の試験を行なった。なお、不織布に染色液が吸収されて正確な測定が困難であるので、角質剥離量の測定に用いるサンプルについては、支持体として不織布を積層しない単層フィルム（9 μm厚）を使用した。また、クロニジンを含有する製剤についてはボランティアを用いたヒト貼付試験を行わなかった。結果を第1表および第2表に示す。

〔ウサギ貼付試験〕

各実施例および比較例にて得たサンプルを、予め除毛したウサギの背部に貼付し、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0の各時間経過毎に各々2ml採血し、これをガスクロマトグラフィーにて血中の薬物濃度を測定した。なお、サンプルの大きさはクロニジン含有製剤のみ3cm²（1.73cm

角）とし、その他は50cm²（7.1cm角）とした。

〔接着力試験〕

ベークライト板に幅12mmに切断した帯状の各サンプルを貼付し、荷重300gのローラーを1往復させて密着させた後、180度方向に300mm/minの速度で剥離し、その際の剥離力を測定した。

〔タック試験〕

レオメーターを用いたプローブタックによって評価した。

サンプルを製剤の皮膚貼付面を上にして金属板に固定し、これに直径10mmの球型プローブを100gの荷重で2cm/分の速度にて接触させたのち、20秒間その状態を維持し、次いで同速度でこの球型プローブを引き離した時の剥離力を測定した。

〔剥離時の苦痛〕

ボランティア5名の上腕部内側にサンプルを貼付し、30分後に剥離してその際の痛みを測定した。評価は5段階で、最も痛みの少ないものを1点としてその平均点を求めた。なお、基準として比較例2のものを5点として評価した。

〔角質剥離量〕

ボランティア3名（A,B,C）の上腕部内側に、直径16mmに切断した円形サンプルを30分間貼付、剥離後、このサンプルを染色液（Gentianviolet 1.0%, Brilliant green 0.5%, 蒸留水98.5%）に3分間浸漬し、その後水洗して、角質細胞の染色を行なった。

5%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液中に、これらのサンプルを一昼夜浸漬して染色液の抽出を行ない、この抽出液の吸光度（595nm）を測定することにより、剥離した角質細胞数の比較を行なった。即ち、測定した吸光度が高いほど剥離した角質量が多いと判断した。

なお、実体顕微鏡にて計数した剥離角質細胞数と上記吸光度との間には、良好な相関関係が確認された。

第1表

		ウサギ貼付試験	
		最高血中濃度 (ng/ml)	最高血中濃度に達する時間 (h)
実施例	2	2970	2.0
	3	2840	2.0
	5	205	4.0
	6	198	4.0
	8	16	6.0
	9	20	6.0
比較例	2	1840	2.0
	3	1510	2.0
	5	58	4.0
	6	49	4.0
	7	11	4.0
	10	8	6.0

第2表

	接着力 (g)	タック (g)	痛み	剥離角質量 (ABS. $\times 10^{-2}$)		
				A	B	C
実施例	1	184	45	1.6	43.4	44.4
	2	176	43	1.6	48.7	40.1
	3	181	44	1.8	42.2	39.5
	4	156	38	1.4	35.1	38.6
	5	142	34	1.4	37.2	36.6
	6	180	44	1.6	49.1	45.5
	7	151	36	1.2	36.1	37.2
	8	154	37	—	—	—
	9	132	32	—	—	—
比較例	2	532	129	5.0	148	162
	3	516	125	5.0	162	181
	5	451	109	4.6	159	132

	接着力 (g)	タック (g)	痛み	剥離角質量 (ABS. $\times 10^{-2}$)		
				A	B	C
	6	484	117	4.8	179	132
	7	1187	282	5.0	140	70.1
	9	421	102	4.6	141	125
	10	432	105	—	—	—
	11	529	138	5.0	151	192
	12	531	140	4.6	141	106

第1表および第2表から明らかなように、本発明アクリル系ゲル材およびゲル製剤は比較例品と比べて、剥離時の痛みが少なく、また角質の剥離量も少ないものである。さらに、薬物を含有させたゲル製剤においては薬物が速やかにかつ多量に経皮吸収されることが判明した。

フロントページの続き

(72)発明者 保坂 美文
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日
東電工株式会社内

(72)発明者 仲野 善久
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日
東電工株式会社内

(56)参考文献 特開 昭57-7409 (J P, A)
特開 平3-112556 (J P, A)